Prescription et surveillance d'un traitement anti-thrombotique (175)

Pierre Ambrosi et Marie-Christine Alessi
Septembre 2005 (Mise à jour 2009/2010)

Objectifs pédagogiques :

- Prescrire et surveiller un traitement anti-thrombotique à titre préventif et curatif, à court et à long terme.

1. Introduction : Antiagrégant et/ou anticoagulant ?

La thrombose comporte de manière schématique deux phases intriquées, d'une part l'activation et l'agrégation plaquettaire et d'autre part l'hémostase secondaire résultant de l'activation des facteurs de la coagulation. Le caillot artériel se forme habituellement au contact d'une plaque d'athérosclérose rompue ou ulcérée. La part du clou plaquettaire dans la genèse de ce caillot est majeure. Le caillot veineux ou celui qui naît dans une cavité cardiaque dilatée, résulte de l'activation des facteurs de l'hémostase du fait de la stase. Le rôle des plaquettes est moindre que dans le cas précédent.

Le choix entre traitement antiagrégant ou traitement anticoagulant dépend d'abord de la localisation de la thrombose, pour les raisons physiopathologiques que l'on vient d'exprimer : les anticoagulants sont beaucoup plus efficaces que les antiagrégants pour la prévention des phlébites ou des caillots auriculaires. Le choix dépend également du rapport risque thrombotique/risque de saignement : en effet chez certains patients le risque d'hémorragie cérébrale sous AVK excède le bénéfice que l'on en attend, et est nettement plus important que sous aspirine. Ainsi, on recommandera l'aspirine plutôt que les AVK dans la FA isolée du sujet jeune, le risque thrombotique étant relativement faible.

Parfois l'association d'un anticoagulant avec un ou des antiagrégants est recommandée. C'est le cas par exemple de l'angor instable où on prend un risque hémorragique relativement important en associant 2 antiagrégants à de l'héparine, parce qu'il est court (quelques jours) et parce que le bénéfice est majeur (risque très important de passage à l'IDM en l'absence d'un traitement antithrombotique puissant). En bref les indications des antithrombotiques telles qu'elles sont retenues par les consensus les plus récents sont les suivantes :

INDICATION	ANTIAGREGANT ET/OU ANTICOAGULANT
Coronaropathie	
Angor stable	Aspirine. Si intolérance gastrique à l'aspirine, clopidogrel
Angor instable	• Aspirine + clopidogrel + héparine • ±Anti-GPIIb/IIIa
Infarctus phase aiguë	• Aspirine + clopidogrel + héparine si angioplastie primaire
Infarctus : prévention II	• Aspirine. Si contre-indication à l'aspirine, clopidogrel • AVK si FA ou thrombus ventriculaire gauche
AVC	
AVC phase aiguë	• Aspirine
AVC prévention II	Aspirine ou clopidogrel ou aspirine + dipyridamole
Fibrillation auriculaire	• Aspirine si FA avec au plus un facteur de risque thrombotique modéré • AVK dans les autres cas
Artériopathie MI	Aspirine ou clopidogrel
Thrombose veineuse	Anticoagulants (héparine ou fardaparinux puis AVK)

2. Antiagrégants plaquettaires

2.1. Mode d'action

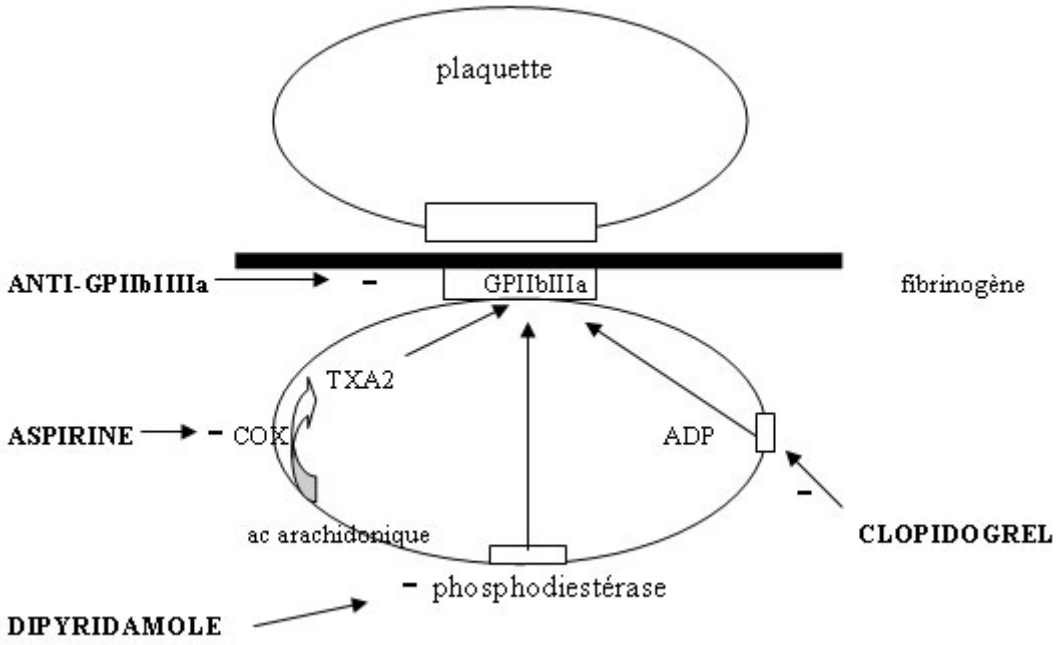

Schéma 1

Le terme d'antiagrégant plaquettaire désigne des médicaments utilisés pour inhiber l'hémostase primaire. Selon le mécanisme d'action on distingue :

2.1.1. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 1 (COX1)

- Aspirine et AINS (sauf les inhibiteurs sélectifs de la COX2 qui n'ont pas d'effet antiagrégant). La cyclooxygénase est une enzyme qui participe à la transformation de l'acide arachidonique en thromboxane A2 (TXA2), puissant activateur plaquettaire. L'aspirine bloque de manière irréversible la COX1, pour toute la durée de vie de la plaquette. Le seul AINS commercialisé avec l'indication « antiagrégant plaquettaire » est le flurbiprofène (Cébutid®).
- Inhibiteurs de la phosphodiestérase plaquettaire : dipyridamole (Persantine®). Ses indications sont la prévention des accidents thrombotiques sur prothèse valvulaire mécanique en association aux AVK, et la prévention secondaire des AVC en association avec l'aspirine (Asasantine®= dipyridamole + aspirine).

2.1.2. Les thiénopyridines

Ticlopidine (Ticlid®) et clopidogrel (Plavix®). Ces médicaments inhibent la voie de l'activation plaquettaire dépendant de l'ADP, en inhibant la fixation de l'ADP sur son récepteur plaquettaire. Ce blocage dure toute la durée de vie de la plaquette. Du fait du risque de neutropénie sévère lié à l'emploi du Ticlid, ce dernier a été progressivement remplacé par le Plavix.

2.1.3. Les anti-GPIIb/IIIa

La GPIIb/IIIa est une glycoprotéine de la membrane plaquettaire qui change de conformation sous l'effet de l'activation plaquettaire. Elle fixe alors le fibrinogène qui sert de pont entre les plaquettes lors du phénomène d'agrégation. Les anti-GPIIb/IIIa bloquent donc toute agrégation alors que les autres antiagrégants ne bloquent qu'une voie d'activation plaquettaire parmi d'autre.

2.1.4. L'Ilomédine (Iloprost®)

Analogue de la prostacycline, au rôle antiagrégant et vasodilatateur, administré par voie IV. Ses indications sont l'ischémie critique des membres inférieurs en l'absence de solution chirurgicale et les formes compliquées de la maladie de Raynaud.

2.2. L'aspirine

2.2.1. Posologie

75 mg à 300 mg / jour. Des doses plus élevées sont également antiagrégantes mais davantage gastrotoxiques. Le risque d'hémorragie cérébrale dépend peu de la dose. La dose de 75 mg / jour peut-être utilisée en prévention secondaire des accidents coronaires ou vasculaires cérébraux, à l'exception de la phase aiguë où on préfère donner une dose plus élevée (300 mg/ jour) pour inhiber plus rapidement l'agrégation.

2.2.2. Formes chimiques

- Acide acétylsalicylique : Aspirine
- Acétylsalicylate de lysine : Kardégic® (75, 160, 300 mg)
- Carbasalate calcique : Cardiosolupsan® 100 mg

2.2.3. Formes galéniques

- Poudre à diluer dans l'eau : Kardégic et Cardiosolupsan
- Comprimé gastrorésistant, à libération entérique (dans l'intestin) : Aspirine UPSA 325®. Cette forme serait mieux tolérée par l'estomac…

Il n'existe pas d'étude de prévention comparative permettant de préconiser une forme d'aspirine plutôt qu'une autre.

2.2.4. Surveillance biologique

Le traitement antiagrégant par aspirine ne nécessite pas de surveillance biologique. Le temps de saignement est habituellement allongé mais son intérêt pour la décision clinique (en particulier en chirurgie) n'est pas établi.

2.2.5. Effets indésirables

2.2.5.1. Hémorragies

2.2.5.1.1. Types d'hémorragie

- Hémorragie cérébrale : c'est l'effet indésirable le plus grave. Son incidence augmente avec l'âge et l'existence de lésions cérébrales préexistantes. Elle est une des raisons expliquant que l'aspirine n'a pas d'AMM pour la prévention primaire.
- Hémorragie digestive : elle est assez fréquente, surtout chez le sujet âgé. Elle peut se présenter sous la forme d'une hémorragie distillante ou d'une hémorragie aiguë. Elle complique une oesophagite, un ulcère gastroduodénal, un polype colique, des hémorroïdes…
- Epistaxis assez fréquente : Elle peut être bénigne ou grave. Elle est parfois guérie par cautérisation.
- Autres hémorragies.

2.2.5.1.2. Conduite à tenir

- Traitement symptomatique de l'hémorragie (méchage nasal, hémostase chirurgicale etc.)
- Arrêt de l'aspirine (sauf lors de certaines petites hémorragies : épistaxis modérée par ex)
- Pas d'antidote
- Les transfusions de plaquettes sont réservées aux hémorragies graves sous aspirine qu'on n'arrive pas à contrôler, en chirurgie par exemple.
- Reprise de l'aspirine : après hémorragie grave, la reprise à distance de l'aspirine n'est possible que si on a traité la cause (exérèse d'un polype digestif par exemple).

2.2.5.1.3. Prévention de l'hémorragie chirurgicale

L'effet antiagrégant plaquettaire persiste 8 jours après la dernière prise (grosso modo le temps de renouveler les plaquettes). Il est donc recommandé d'arrêter l'aspirine 8 jours avant la plupart des interventions, à l'exception de la chirurgie d'urgence. Il est habituel, en cas de haut risque thrombotique, de réaliser un relais par flurbiprofène (Cébutid®) ou HBPM pendant la période d'arrêt de l'aspirine.

2.2.5.2. Ulcère gastroduodénal et oesophagite (assez fréquents)

- arrêter l'aspirine
- traiter l'oesophagite ou l'ulcère de façon conventionnelle
- la reprise de l'aspirine peut s'envisager après guérison des lésions, en association avec un inhibiteur de la pompe à protons.

2.2.5.3. Allergie (rare)

- éruption
- œdème de Quincke
- asthme et polypose nasale (syndrome de Widal).

2.2.5.4. Autres effets indésirables

- syndrome de Reye (œdème cérébral chez des enfants présentant une infection virale et traités par aspirine)
- aggravation de l'arthropathie goutteuse
- salicylisme en cas de surdosage (acidose, hyperventilation, confusion…)

2.2.6. Principales interactions médicamenteuses

AVK : l'association aux AVK est déconseillée du fait de la majoration du risque hémorragique. Elle est préconisée chez certains patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques à haut risque thrombotique.

Héparine : l'association à l'héparine majore le risque hémorragique. Elle est conseillée en cas d'IDM ou d'angor instable (avec du clopidogrel).

AINS : l'association à un AINS majore le risque gastrotoxique.

2.2.7. Contre-indications:

- Ulcère gastroduodénal en évolution
- Hémorragie et maladies hémorragiques
- Allergie
- Grossesse : l'emploi de l'aspirine est déconseillé au cours du dernier trimestre. En effet son activité anti-prostaglandine peut provoquer une fermeture prématurée du canal artériel et une insuffisance rénale chez la mère.
- Allaitement : il est déconseillé sous aspirine.

2.3. Clopidogrel (Plavix®)

Le clopidogrel a un effet protecteur discrètement plus puissant que l'aspirine chez certaines catégories de patients vasculaires. Son coût (2,2 euros/ jour) est beaucoup plus élevé que celui de l'aspirine. Il n'est pas gastrotoxique.

Il peut être employé en cas d'AVC récent, d'IDM récent ou d'artériopathie des membres inférieurs à la place de l'aspirine, surtout si celle-ci est mal supportée au plan digestif ou si le patient est polyvasculaire.

Il est recommandé en association à l'aspirine lors des syndromes coronaires aigus et/ou de la mise en place d'un stent coronaire.

Posologie : 1 cp / jour (davantage, en dose de charge, avant angioplastie).

Effets secondaires :
hémorragie (il doit être arrêté 7 jours avant intervention chirurgicale)
allergie (rashs)
diarrhée
exceptionnel purpura thrombopénique et thrombotique.

Contre-indications :
- grossesse
- hémorragie et maladies hémorragiques
- allergie au clopidogrel
- allaitement.

Interactions médicamenteuses :
L'association aux autres antithrombotiques majore le risque de saignement. Elle est donc réservée à certaines situations à haut risque thrombotique (Cf. + haut).

2.4. Les anti-GPIIb/IIIa

Molécules :
- abciximab (Réopro®) : anticorps antiGPIIb/IIIa humanisé
- eptifibatide (Intégrilin®) : peptide de type RGD (séquence d'acides aminés bloquant le site actif de la GPIIb/IIIa)
- tirofiban (Agrastat®) : antagoniste non peptidique.

Ce sont des antiagrégants :
- puissants (à fort risque hémorragique d'où la contre-indication en cas de chirurgie < 1 mois, d'AVC récent etc).
- onéreux (jusqu'à 900 euros le traitement)
- par voie intraveineuse
- réservés à l'urgence coronarienne en milieu spécialisé : angor instable et angioplastie à haut risque thrombotique, en association avec l'héparine, l'aspirine +/- clopidogrel.
- de durée d'action assez courte, variant de quelques heures pour l'eptifibatide et le tirofiban à environ une semaine pour l'abciximab.

Effets secondaires :
- hémorragie
- allergie
- thrombopénie, d'où la nécessité d'une surveillance plaquettaire.

3. Anticoagulants

Les anticoagulants inhibent divers facteurs de l'hémostase secondaire :

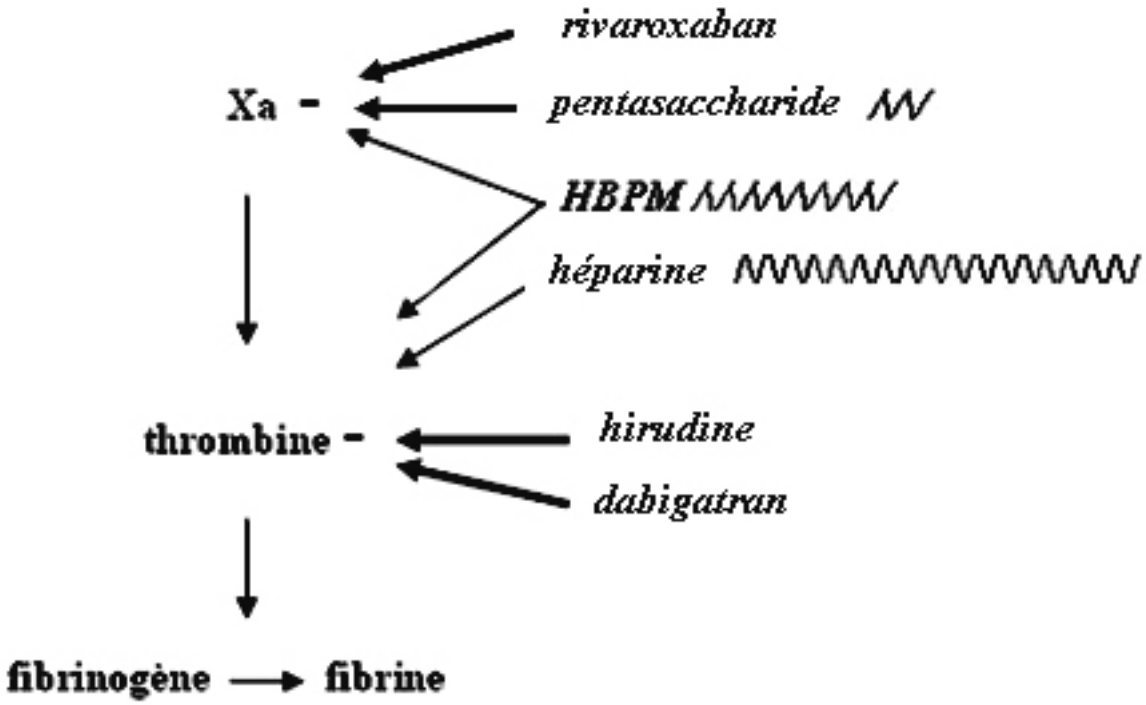

Schéma 2

3.1. Héparines et dérivés

3.1.1. Molécules

L'héparine (HNF) est une substance naturelle extraite de l'intestin de porc, mélange de chaînes polysaccharidiques, polymères du motif glucosamine-acide glycuronique, de taille variable, et de poids moléculaire variant de 10 000 à 30 000 daltons. Elle a un effet anti-thrombine (anti-IIa) puissant (par activation de l'antithrombine) et un effet anti-Xa puissant. Du fait de la longueur de ses chaînes et de sa charge anionique, elle se fixe de manière diffuse sur de nombreuses protéines d'où une biodisponibilité médiocre ; de plus elle a une forte affinité pour le facteur 4 plaquettaire, d'où le risque de former des anticorps anti-complexe PF4-héparine, responsables de thrombopénie à l'héparine. Pour cette raison, des molécules de plus petite taille ont été développées à partir des chaînes d'héparine.
Les héparines de bas poids moléculaire sont obtenues par fragmentation (dépolymérisation) de l'HNF et ont un poids moléculaire variant de 2 000 à 10 000 daltons. Elles ont de ce fait une biodisponibilité bien meilleure. Elles peuvent cependant provoquer des thrombopénies à l'héparine. Elles ont un effet anti-Xa très supérieur à l'effet anti-thrombine.
Le pentasaccharide = fondaparinux (Arixtra®) est de taille encore plus réduite (5 sucres) : il a une bonne biodisponibilité et ne provoque pas de thrombopénie. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

3.1.2. Comparaison de la pharmacocinétique, des contre-indications, de la surveillance biologique et des coûts des diverses héparines

	HNF	**HBPM**
Pharmacodynamie	effet antiXa = effet anti-thrombine	effet antiXa >> effet antithrombine
Biodisponibilité	médiocre	proche de 100%
Dégradation et élimination	Neutralisation par les protéines sanguines et le système réticulo-endothélial. Pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale	Neutralisation très faible. Accumulation en cas d'insuffisance rénale
Contre-indications	Hémorragies actives Allergie à l'héparine	Hémorragies actives, Allergie à l'héparine Insuffisance rénale sévère(clairance créat <30) en TRT curatif
Précautions d'emploi	Anesthésie péridurale HTA sévère	Anesthésie péridurale HTA sévère Sujet âgé Insuffisance rénale modérée Insuffisance hépatique
Surveillance	*Numération plaquettaire *TCA si TRT curatif *Activité antiXa si résistance à l'héparine ou TCA spontanément élevé	*Numération plaquettaire *Activité antiXa seulement si insuffisance rénale non sévère ou hémorragie (dosage facultatif)

La numération plaquettaire doit être réalisée 2 fois par semaine au cours des 3 premières semaines de traitement puis une fois par semaine.
Lorsque de fortes doses d'HNF ne suffisent pas à élever significativement le TCA, on peut parler de résistance à l'héparine. Cette situation se rencontre en particulier en cas de syndrome inflammatoire. Chez ces patients, un ajustement des doses en fonction de l'héparinémie (0,2 < héparinémie < 0,6 UI/ml) plutôt que par le TCA, est recommandé. On pratiquera de même en cas de TCA spontanément allongé.
Dans les indications où elles ont été comparées, les essais ont montré une efficacité au moins égale des HBPM par rapport à l'HNF, un risque hémorragique équivalent et peut-être un risque de thrombopénie de type 2 moins élevé avec les HBPM. Le maniement de l'HNF est plus difficile en raison d'un temps plus long pour trouver la dose adéquate (grande variabilité de la biodisponibilité d'un sujet à un autre, pour un poids identique), de la nécessité d'une surveillance biologique quotidienne et d'injections plus fréquentes, engendrant un surcoût. Le coût du médicament est cependant moins élevé pour l'HNF que pour les HBPM. De ce fait les coûts globaux sont peu différents.

3.1.3. Mode d'emploi des héparines

L'HNF et les HBPM existent sous forme SC et intravasculaire.

3.1.3.1. HNF

En prophylaxie l'HNF est administrée par voie SC à la dose de 5 000 UI 2 à 3 fois par jour, sans surveillance du TCA.
En traitement curatif, il existe 2 possibilités:

- Héparine IV à la seringue électrique : de préférence après un bolus de 70 UI/kg, donner une dose de 500 UI /kg /24h à adapter en fonction du TCA pratiqué au bout de 6h, **(1,5 x temps du témoin < TCA < 3 x temps du témoin)** puis quotidiennement. Attention, ne pas ajouter d'autres substances à l'héparine dans la même perfusion du fait du risque de précipitation. Cette forme d'héparine a une demi-vie de 90 min.
- Héparine SC (par exemple héparine calcique = Calciparine®) : dose initiale **= 500 UI/kg/24h** réparties soit en 3 injections, au rythme d'une toutes les 8 h, soit en 2 injections au rythme d'une toutes les 12H. **(1ml= 25 000 UI)**. La dose est adaptée en fonction du TCA pratiqué à mi-parcours (4éme ou 6éme heure). Cette voie SC est d'efficacité équivalente à la voie IV.

3.1.3.2. HBPM

En prophylaxie les HBPM sont délivrées au rythme d'une injection par jour (cf. tableau). En curatif les doses d'HBPM sont adaptées en fonction du poids et données en une ou deux injections par jour.

Posologie des HBPM en voie SC. Exemples de prescription:

- En prophylaxie lors de la chirurgie:
  - Risque faible : nadroparine (Fraxiparine®) 0,3 ml, 1 fois par jour. La première injection sera effectuée environ 2 h avant l'intervention
  - Risque fort (chirurgie orthopédique) : 12 heures avant l'intervention et jusqu'au 3éme jour post-opératoire inclus, injecter Fraxiparine® 0,2 à 0,4 ml, 1 fois par jour selon le poids ; puis 0,3 à 0,6 ml/j selon le poids
- En prophylaxie en médecine : énoxaparine (Lovénox®) 0,4 ml, 1 fois par jour
- En curatif :tinzaparine (Innohep®) 0,1 ml/10kg, 1 fois par jour

3.1.3.3. FONDAPARINUX : Arixtra®

En prophylaxie lors de la chirurgie orthopédique : 1 injection SC par jour.

3.1.3.4. RIVAROXABAN : Xarelto®

1 cp à débuter 6 à 10 h après la chirurgie. Cet anticoagulant par voie orale ne nécessite pas de suivi biologique de la coagulation. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale.

3.1.4. Effets secondaires : Cf. Accidents des anticoagulants

3.1.5. Cas particulier de la grossesse

Les héparines ne passent pas la barrière placentaire et ne passent pas dans le lait. Les HBPM, qui n'ont pas été correctement évaluées dans ce contexte, n'ont pas d'AMM chez la femme enceinte, sauf en prévention pendant les 2 derniers trimestres. Elles sont cependant largement préférées par les utilisateurs à l'HNF car d'un maniement beaucoup plus pratique particulièrement lorsque la durée de prescription est longue.

3.2. Anti-thrombines directs

- Lépirudine (Refludan®) - ce dérivé de l'hirudine est indiqué en cas de maladie thromboembolique chez les patients aux antécédents de TIH de type 2. Son principal effet indésirable est l'hémorragie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale.
- Dabigatran (Pradoxa®) – cet anticoagulant par voie orale ne nécessite pas de suivi de la coagulation. Il est contre-indiqué en prophylaxie de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique.

3.3. Anti-vitamine K

3.3.1. Généralités

Les AVK inhibent une des étapes (carboxylation) de la synthèse hépatique de 6 protéines intervenant dans l'hémostase secondaire.

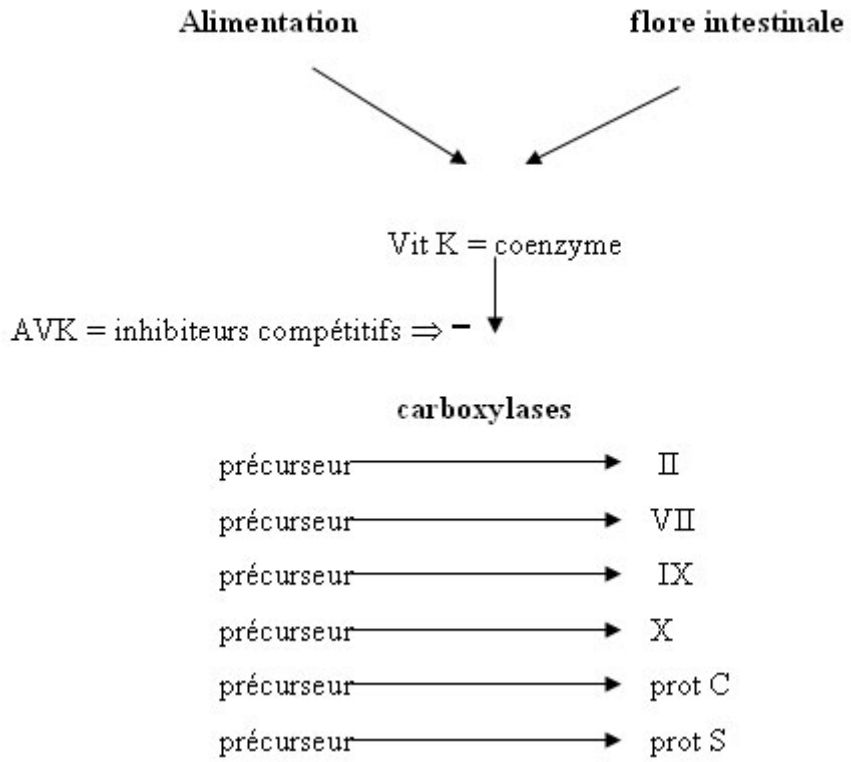

Schéma 3

Le temps de Quick et l'INR explorent les facteurs II, V, VII et X. (NB : le facteur V est diminué dans l'insuffisance hépatique mais pas sous AVK).

Principaux AVK: fluindione (Préviscan®), acénocoumarol 4 mg (Sintrom®), acénocoumarol 1mg (Minisintrom®), warfarine (Coumadine®2 et 5 mg).
Délai d'action : environ 36 à 72h après la première prise.
Durée d'action : 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement. La warfarine a une demi-vie, un délai et une durée d'action plus longs que les autres AVK. Elle est pour ces raisons traditionnellement recommandée en cas d'instabilité de l'INR sous les autres traitements.

3.3.2. Surveillance biologique : l'INR

Le TCA est peu modifié sous AVK. Le contrôle de la numération globulaire à la recherche d'un saignement occulte peut être utile. L'élément principal de la surveillance est l'INR qui dérive comme le TP du temps de Quick.

3.3.2.1. Définition

INR = (temps de Quick du malade / temps de Quick du témoin) ^{ISI}

ISI = indice de standardisation international qui dépend de la thromboplastine et qui permet de diminuer les variations liées au réactif utilisé.
Temps de Quick = temps de recoagulation d'un plasma citraté en présence de Ca et d'un extrait tissulaire appelé thromboplastine.

3.3.2.2. Valeurs cibles de l'INR

FA, prévention et traitement de la thrombose veineuse, suites d'IDM : 2< INR <3
Prothèses valvulaires mécaniques mitrales : 3< INR <4,5
Prothèses valvulaires mécaniques aortiques avec autre facteur de risque embolique : 3< INR <4,5.

3.3.2.3. Utilité

Il a été démontré que l'efficacité de la prévention est corrélée à la proportion d'INR dans la zone thérapeutique et que le risque hémorragique est proportionné à l'INR.

3.3.2.4. Périodicité

En début de traitement : Cf. relais héparine/AVK. Par la suite la périodicité des INR est d'au moins une fois par mois, davantage en cas d'instabilité. En cas de vomissements ou de diarrhée ou de modifications du reste du traitement ou de changement important dans le régime alimentaire, il est recommandé de refaire un INR. Tout changement de posologie doit être suivi d'un contrôle de l'INR à brève échéance (3 à 7 jours).

3.3.2.5. Surdosage sans hémorragie

- En cas d'INR inférieur à 5, il est recommandé d'arrêter 24 h le traitement anticoagulant avant de le reprendre à des doses moins élevées.
- En cas de surdosage important (INR>5) sans hémorragie, il est recommandé d'administrer de la vitamine K (1 à 2,5 mg) par voie orale ou intraveineuse lente (en l'absence de risque hémorragique particulier et d'INR < 9, on peut se contenter d'arrêter l'AVK 24 à 48 heures).

3.3.2.6. Surdosage avec hémorragie : Cf. Accidents des anticoagulants.

3.3.3. Les relais avec le traitement héparinique

3.3.3.1. Relais de l'HNF par les AVK

Le traitement par AVK est débuté à pleine dose sauf chez le sujet âgé où on débute par une dose plus faible (par exemple 3 /4 de Préviscan®). Exemple du Préviscan :

- J1 et J2 : (pas d'INR). Héparine à pleine dose telle que 1,5< TCA< 3xTémoin. Préviscan 1/j.
- J3 : (INR). Héparine à la dose telle que 1,5< TCA<3xTé. L'INR à J3 est habituellement peu augmenté, sauf en cas d'hypersensibilité à l'AVK. Si INR> 2, diminuer la dose de Préviscan et arrêter l'héparine si l'INR cible est atteint.
- J4, J6 : (INR) Héparine à la dose telle que 1,5< TCA<3xTé, arrêtée si INR> 2 ou 3 selon le seuil cible. Si INR>3 : diminuer le Préviscan d'1/4 de cp. Si INR<1,5 augmenter d'1/4 de cp. En général le relais est terminé à J6 . Cependant l'INR demande souvent plus de temps pour se stabiliser.

3.3.3.2. Relais des HBPM par les AVK

Exemple du Préviscan :

- J1 et J2 : (pas d'INR). HBPM pleine dose. Préviscan 1/j.
- J3 : (INR). HBPM pleine dose. Si l'INR dépasse 2, diminuer la dose de Préviscan et arrêter l'HBPM .
- J4, J6 : (INR) HBPM pleine dose, à arrêter si INR>2. Si INR>3 : diminuer le Préviscan d'1/4 de cp. Si INR<1,5, l'augmenter d'1/4 de cp.

3.3.3.3. Relais des AVK par l'héparine

Pour pratiquer une intervention chirurgicale, il est le plus souvent nécessaire d'arrêter provisoirement le traitement AVK. On pratique de la manière suivante. Cinq jours avant l'intervention, l'AVK est arrêté. Un INR est réalisé quotidiennement. L'héparine est débutée dès que l'INR descend en dessous de 2 et est arrêtée à temps pour que l'intervention soit réalisée avec une coagulation normale ou sub-normale. Par exemple, si une héparine calcique est utilisée, sa dose est diminuée de moitié 16 heures avant l'intervention et arrêtée au moins 8 heures avant l'intervention.

3.3.4. Posologie

Posologie à l'initiation du traitement : Cf. relais héparine/AVK. Par la suite la posologie est adaptée de manière à conserver l'INR dans la fourchette thérapeutique en modifiant en général la dose par quart de comprimé.
Heure de prise : le soir pour pouvoir modifier la posologie dés que possible en fonction des résultats de l'INR.
Résistance aux AVK : lorsque l'INR ne peut être porté dans la zone thérapeutique malgré une dose de Coumadine® atteignant 30 mg/J. Les causes de résistance sont les défauts d'observance, les régimes trop riches en végétaux, certaines interactions médicamenteuses, les défauts d'absorption par maladie gastro-intestinale et les rares résistances génétiques.

3.3.5. Pharmacocinétique et interactions médicamenteuses:

La pharmacocinétique des AVK est caractérisée par :

- une fixation protéique plasmatique très élevée
- un catabolisme essentiellement hépatique
- une grande variabilité d'un sujet à un autre pour de multiples raisons (variabilité des apports alimentaires en Vit K, âge, éventuellement dysthyroïdie, interactions médicamenteuses).

3.3.5.1. Interactions pharmacocinétiques

AUGMENTENT L'INR	*niveau de l'interaction*	DIMINUENT L'INR
	Absorption digestive	Questran
fibrates érythromycine céphalosp. II et III	*Transport par l'albumine*	
Cordarone AINS Mopral Zocor Daktarin# Bactrim Millepertuis#	→ - *catabolisme hépatique de l'AVK* +←	inducteurs enzymatiques (antiépileptiques…)

l'association avec le Daktarin ou le Millepertuis est une contre-indication absolue.

Schéma 4

3.3.5.2. Interactions pharmacodynamiques

Aux doses habituelles, l'aspirine ne présente pas d'interaction pharmacocinétique avec les AVK. Cependant, elle augmente le risque hémorragique car elle a un effet inhibiteur additif sur l'hémostase.

3.3.6. Contre-indications et précautions d'emploi

3.3.6.1. Contre-indications absolues

- 1èr trimestre de la grossesse (risque tératogène)
- situations à haut risque hémorragique :hémorragies récentes, ulcère gastroduodénal récent, AVC récent, intervention récente neurochirurgicale ou oculaire, ponctions profondes non compressibles, HTA maligne, insuffisance rénale ou hépatique sévère

3.3.6.2. Contre-indications relatives

- anesthésie péridurale
- antécédents d'AVC hémorragique
- 2éme et 3éme trimestres de la grossesse: risque d'anomalies du SNC, risque hémorragique si accouchement prématuré. Les AVK doivent être arrêtés au moins 2 semaines avant la date prévue du terme. En raison de la possibilité de passage de l'AVK dans le lait, l'allaitement sous AVK est déconseillé.

3.3.6.3. AVK chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé de plus de 80 ans, les indications du traitement AVK sont plus restreintes. En effet le risque d'hémorragie sévère est au moins 3 fois plus élevé entre 80 et 90 ans que chez le sujet moins âgé. Il tient à la fragilité des tissus, à la prévalence augmentée de l'HTA, au risque de chutes accidentelles, à la fréquence de la polymédicamentation et donc des

interactions, aux erreurs de prises …Le traitement par AVK est possible chez le sujet mal observant sous réserve d'une délivrance contrôlée du médicament.

3.3.7. Principaux effets secondaires : Cf. Accidents des anticoagulants

3.3.8. Conseils à un patient sous AVK

- Respect des contre-indications
- Eviter l'automédication et les interactions médicamenteuses
- Consulter en cas d'hémorragie
- Eviter les variations importantes d'apport en vitamine K par l'alimentation. Les aliments riches en vitamine K (choux, certains légumes…) s'ils sont consommés de manière irrégulière peuvent modifier l'INR. Une étude a montré que chez des patients avec un INR très fluctuant, un régime contenant des apports stables de vitamine K permet d'augmenter significativement la proportion d'INR dans la zone thérapeutique.
- Autosurveillance clinique : selles noires, hémorragies des muqueuses, hémorragies lors du brossage dentaire en particulier…doivent faire consulter et réaliser un contrôle biologique
- Surveillance biologique régulière systématique et en cas de saignements (cf. infra) avec tenue par le patient d'un carnet de surveillance. Différer la prise d'AVK en cas d'INR trop élevé en attendant l'avis du médecin.
- Surveillance de la prise des médicaments chez les sujets avec troubles du comportement ou de la mémoire, en particulier chez le sujet âgé.
- Conseiller le paracétamol en cas de douleur
- Contraception chez la femme en état de procréer (stérilet déconseillé)

4. Thrombolytiques

Les thrombolytiques sont des activateurs du plasminogène en plasmine. La plasmine dégrade la fibrine du caillot (ce qui est le but poursuivi) mais dégrade également le fibrinogène circulant, ce qui peut inhiber la formation de nouveaux thrombus et donc favorise l'hémorragie. Ils sont habituellement administrés par voie veineuse périphérique. Leur coût varie d'environ 100 euros (streptokinase) à 900 euros (altéplase) par traitement. Du fait de leurs possibles effets secondaires graves et de leur coût, ils sont à réserver aux indications où les essais ont clairement montré un rapport bénéfice/risque favorable : Infarctus du myocarde dans les 12 premières heures suivant l'apparition des symptômes, embolie pulmonaire aiguë avec instabilité hémodynamique, thrombose de prothèse valvulaire cardiaque, rares cas de phlébites proximales.

4.1. Thrombolytiques commercialisés en France

- Ténectéplase = Métalyse®
- streptokinase = Streptase® (tirée de cultures de streptocoques)
- rt-PA= recombinant tissue plasminogen activator = altéplase = Actilyse® (activateur du plasminogène produit par génie génétique)
- rétéplase= Rapilysin® (variant du t-PA produit par génie génétique)
- urokinase.

4.2. Effets indésirables

- Hémorragies surtout (cérébrales, aux points de ponction…) ; il existe un antidote : l'aprotinine
- Allergie, surtout avec la streptokinase du fait de son origine
- Hypotension

4.3. Contre-indications

- Hémorragie en cours
- Traitement par AVK en cours
- Tumeur intracrânienne
- Antécédent d'AVC
- Massage cardiaque externe récent
- HTA sévère non contrôlée
- Ulcère gastroduodénal en poussée
- Varices oesophagiennes
- Intervention ou ponction profonde non compressible récentes
- Péricardite
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère

5. Points forts

- Le traitement antiagrégant ne nécessite pas de surveillance biologique.
- Le clopidogrel est non gastro-toxique, plus onéreux et très légèrement plus efficace que l'aspirine dans certaines situations.
- Les héparines de bas poids moléculaire ont une très bonne biodisponibilité mais sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère. Leur surveillance biologique se réduit habituellement à la numération plaquettaire (2 fois par semaine les 3 premières semaines puis une fois par semaine).
- Le traitement par héparine non-fractionnée nécessite une surveillance de la numération plaquettaire et, à dose curative, des TCA (1,5< TCA< 3 x témoin).
- Les relais héparine/AVK et réciproquement sont des périodes à haut risque thrombotique et hémorragique dont les modalités doivent être connues dans le détail.
- Les AVK diminuent les facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S.
- L'INR cible sous AVK est ordinairement compris entre 2 et 3, sauf en cas de prothèse valvulaire mécanique ou d'embolies systémiques récidivantes (3<INR<4,5).
- Les médicaments susceptibles de diminuer l'INR sous AVK sont le Questran et les inducteurs enzymatiques.